ÜBER DIE

PHYSIOLOGISCHE UND PATHOLOGISCHE BEDEUTUNG

DES

HARNINDICANS.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

LEOPOLD ORTWEILER.

WÜRZBURG.

DRUCK DER THEIN'SCHEN DRUCKEREI (STÜRTZ).

1885.

REFERENT:

HERR GEH.-RATH PROF. DR. GERHARDT.

SEINER

LIEBEN THEUREN MUTTER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM VERFASSER.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549820_0201

Obwohl schon vor langer Zeit das Vorkommen des Indigo im Harn die Aufmerksamkeit der Beobachter auf sich gezogen hat, und obwohl seitdem durch eine Reihe werthvoller Arbeiten der physiologischen und pathologischen Chemie Licht geworfen worden ist auf die Natur und Quelle der indigobildenden Substanz im Harn, so hat doch die klinische Medicin noch relativ wenig Vortheil aus diesen Untersuchungen gezogen, sich wenig mit den zum Nachweis des Indigo im Harn verwendbaren Methoden beschäftigt und keinen diagnostischen Werth aus denselben geschöpft.

Der Erste, der meines Wissens das Vorkommen von Indigo im Harn eines Kranken beschrieb, war *Simon*[1]), doch wurde der von ihm gewonnene Farbstoff von *Liebig, Bouchardat, Prout* u. A. nicht als Indigo anerkannt.

Heller[2]) fand im Jahre 1844 zuerst im Harn Cholerakranker, später auch im normalen Harn eine Substanz, Uroxanthin, welche sich durch Salzsäure in einen blauen Farbstoff, Uroglaucin, und einen rothen, Urrhodin, beide krystallinisch, zerlegen lässt.

1846 beschreibt *Martin*[3]) ausführlich einen blauen Farbstoff,

---

[1]) *Canstatt*'s Jahresberichte 1843, Bd. II, p. 125.

[2]) *Heller*'s Archiv f. physiol. u. pathol. Chem. u. Mikrosk., 1844, p. 14 („Ueber Harn, Blut etc. bei Cholera sporadica"). — Id. 1845, p. 161 („Ueber die Farbstoffe des Harns, Uroxanthin und Uroglaucin und Urrhodin"). — Id. 1846, p. 19 („Vorläufige Mittheilung über Ausscheidung des Uroglaucin's u. Urrhodin's aus normalem Harn"), p. 536 („Schnelle und ausgezeichnete Reaction auf eine Uroxanthinvermehrung und Vorkommen desselben im Harn"), p. 539 („Krystallisirtes Urrhodin").

[3]) „Ueber das Urokyanin und einige andere Farbstoffe im Menschenharne." Pathol. chem. Inauguralabhandlung von Dr. *C. Alois Martin.* — *Heller*'s Archiv, 1846, p. 191. — In dieser Arbeit findet sich auch die ältere Literatur von *Galenus* an, welche ich hier übergehe.

Urocyanin, im Harn bei verschiedenen Krankheiten, welche mit einer mangelhaften Entkohlung des Blutes einhergehen.

Auch eine Reihe anderer Autoren haben um dieselbe Zeit ähnliche Farbstoffe beschrieben: *Golding Bird*'s [1]) und *Shearman*'s [2]) Purpurin, *Braconnot*'s Cyanurin.

Scherer [3]) fasste die beim Kochen mit Salzsäure erhaltene blaue Farbe als ein Zersetzungsproduct des normalen Harnfarbstoffes auf.

Virchow [4]) machte 1852 nähere Mittheilungen über einen krystallinischen blauen Farbstoff des Harnes, den er für ein Derivat des Hämatins hält.

1853 machte *Hill Hassall* [5]) auf das häufige Vorkommen eines blauen Farbstoffes im menschlichen Harn aufmerksam, den er entschieden als Indigo anspricht.

1854 fand *Gubler* [6]), dass bei langsamem Zusatz von Salpetersäure zu eiweisshaltigem Harn Cholerakranker eine blaue Färbung entsteht, welche er auf die Bildung eines von Indigo abzuleitenden blauen Farbstoffs zurückführt. Er fand die Reaction hauptsächlich bei den den Körper tief alterirenden hoch fieberhaften Krankheiten, so bei Typhus, Variola, Scarlatina etc., bei acuter Albuminurie, am intensivsten bei choleriformen Diarrhöen und Cholera asiatica. *Gubler* glaubte aus der Nuance der Färbung Schlüsse ziehen zu dürfen auf die Intensität der Störung der Blutkrase.

Auch *Sicherer* [7]) spricht den im menschlichen Harn vorkommenden, bei Salzsäurezusatz sich bildenden blauen Farbstoff als Indigoblau und seine Reductionsproducte als Indigoweiss an.

---

[1]) Londoner med. Zeitschr. 1843, cit. in *Canstatt*'s Jahresbericht, 1843, Bd. II, p. 107.

[2]) Verhandlungen d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg, 1852, p. 308.

[3]) Annalen d. Chem. u. Pharmac., 1846, Bd. 57, p. 180 (Ueber die Extractivstoffe des Harnes).

[4]) Verhandlungen d. physik -med. Gesellsch. in Würzburg, 1852, Bd. II, p. 305.

[5]) Philos. Magaz., Septemb. 1853. — „On the frequent occurence of Indigo in human urine and its chemical, physiological and pathological relations", Lancet II, 1854.

[6]) *Schmidt*'s Jahrb., 1859.

[7]) Annal. d. Chem. u. Pharm., 1854, Bd. 90, p. 120, „Ueber die Bildung von Indigo im menschlichen Organismus".

Carter[1]) schüttelte den mit Schwefelsäure versetzten Urin mit Aether aus und schliesst aus der Intensität der Farbe auf die Grösse des Indigogehaltes. Er weist ferner darauf hin, dass beim Unterschichten mit Salpetersäure eine der *Gmelin*'schen Reaction ähnliche Verfärbung in indigoreichem Harn auftreten könne.

1857 fand *Schunk*[2]) eine constant auftretende Substanz im Harne, die bei gährungsartigen Zersetzungen oder Kochen mit Mineralsäuren Indigoblau lieferte. Er hielt dieselbe für identisch mit dem Pflanzen-Indican und nannte sie dementsprechend. Auch versuchte er zuerst dieselbe aus dem Harn zu isoliren. *Hoppe-Seyler*[3]) stellte gleichfalls diese Substanz dar, welche er anfangs auch mit dem Pflanzenindican übereinstimmend hielt, und als deren Zersetzungsprodukt er das Indigglucin gefunden haben will. Er stellte zuerst fest, dass das aus dem Harn gewonnene Indigo mit dem des Pflanzenreiches dasselbe spectroscopische Verhalten zeige. Später kommt *Hoppe* auf Grund genauerer chem. Untersuchungen zu dem Schlusse, dass das Harnindican von dem Pflanzenindican verschieden sei.

Baumann[4]) bestätigte dies und ermittelte die weiteren Eigenschaften des Harnindicans. Er lehrte, dass dasselbe ein Oxydationsprodukt des Indols, Indoxyl sei, und dass Harnindicanlösungen durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure gespalten werden in Schwefelsäure und einen in Alkohol mit purpurrother Farbe löslichen Farbstoff der Indigogruppe. Bei dieser Spaltung wird kein Zucker gebildet und das Harnindican ist also kein Glykosid. *Baumann* erklärt dasselbe für eine gepaarte Schwefelsäure und führt als Hauptbeweis dafür an, dass er nach Fütterung von Indol bei Hunden die gepaarten Schwefelsäuren auf das 24fache erhöht fand. In Gemeinschaft mit

---

[1]) Edinb. med. Journal. Juli 1858. p. 85.

[2]) Mem. of the Lit. and Phil. Soc. of Manchester. „On the Occurence of Indigoblue in Urine." Vol. XIV., p. 239. — Phil. Mag. and Journ. of Sc. IV. Ser. Vol. XIV., p. 288. — „Ueber das Vorkommen von Indigo im Harn." Chem. Centralblatt, 1857, p. 957. — Jahresber. d. Chem., 1855, p. 659; 1857, p. 564; 1858, p. 465.

[3]) Handbuch d. physiol. u. pathol. chem. Analyse v. *Hoppe-Seyler*. 1870. — Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. XXVII, p. 388. — *Hoppe-Seyler*'s chem. Analyse, 4. Aufl., 1875, p. 191.

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. IX, p. 54. — *Pflüger*'s Arch., Bd. XIII, p. 307. Zschr. f. physiol. Chem., Bd. I, p. 60.

Brieger[1]) und mit *Ferd. Thiemann*[2]) hat *Baumann* festgestellt, dass das Indican des Harnes die Alkaliverbindung der Aetherschwefelsäure eines hydroxylirten Indols sei, welche dieselben Indoxylschwefelsäure nennen, während sie die Bezeichnung Indican nur für die vollständig davon verschiedene indigobildende Substanz der Pflanze (Isatis tinctoria) angewandt wissen wollen. Trotzdem ist die Bezeichnung Harnindican noch ziemlich allgemein der Kürze wegen beibehalten, und aus eben diesem Grunde sage auch ich für indoxylschwefelsaures Kali oder indigobildende Substanz des Harnes kurzweg Indican.

Als Muttersubstanz für die Indigogruppe hatte *Baeyer* das Indol festgestellt, das er durch Reduction aus Indigoderivaten gewinnen konnte. Sodann fand *W. Kühne*[3]), dass unter den letzten Producten der Eiweissverdauung durch Pankreassaft ein Körper erscheine, den er für Indol halte.

Radziewsky[4]) hat diese Substanz, der die Fäces zum Theil ihren Geruch verdanken, regelmässig im Darminhalt gefunden, so dass schliesslich *Jaffe*[5]) mit Recht vermuthen konnte, dass das bei der Verdauungsthätigkeit im Darme auftretende Indol eine der Quellen der Indicanbildung sei.

Diese Vermuthung bedurfte noch der Bestätigung. *G. Masson*,[6]) durch *Nencki* veranlasst, injicirte Kaninchen zu diesem Zwecke Indol. In dem 4 bis 16 Stunden nach der Injection entleerten Urin liess sich reichlich Indican nachweisen, 36 Stunden nach der Injection nicht mehr. Hierdurch war die Umwandlung des Indols zu Indican im Organismus schon erwiesen. Dass die Indigofarbstoffe nicht im Darmkanale selbst gebildet werden, geht aus Versuchen von *Niggeler*[7]) hervor, der bei Fütterung von Indigo kein Indican im Harne erhielt, sondern von einer

[1]) Ztschr. f. physiol. Chem., Bd. III, p. 254. 1879. — Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. XII, p. 2166.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd XII, p. 1098. — Id., Bd. XII, p. 1192. — Id. Bd. XIII, p. 408.

[3]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 39.

[4]) *Du Bois-Reichert*'s Arch., 1870, Heft I.

[5]) *Pflüger*'s Arch., Bd. III, p. 448. 1870.

[6]) „Des matières colorantes au point de vue physiologique." Inaug.-Diss. Berne 1874.

[7]) Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol., Bd. III, p. 67. „Ueber Harnfarbstoffe aus der Indigogruppe."

gegebenen Dosis von 2 gr Indigo in den Excrementen 1.99 gr nachweisen konnte.

Bei Fütterung mit Isatin dagegen erhielt *Niggeler* Indigroth im Harne.

Baumann und *Thiemann* fanden später, dass, wenn man mit fein gepulvertem Indigo Kaninchen füttert, Indican im Harn erscheint, beim Hunde dagegen nicht, wie schon *Niggeler* gefunden.

Bei Fütterungen mit Indigweiss beim Hunde findet Indicanausscheidung statt, und *B.* und *Th.* nehmen an, dass das Indigblau im Darmkanal der Kaninchen zu Indigweiss reducirt wird.

Nachdem man die Umwandlung des Indols zu Indican im Organismus constatirt hatte, suchte man die weiteren Verhältnisse der Indolbildung kennen zu lernen. *Kühne*[1]) hatte zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass Fibrin mit Pancreas bei 40 °—45 ° C. digerirt einen unerträglichen Geruch nach Indol entwickle. Später erhielt *Radziewsky*[2]) in den ätherischen Extracten der Fäces ausser Cholesterin und Fett einen nach Indol riechenden Rückstand, der einen mit Salzsäure angefeuchteten Fichtenspahn roth färbte, und dessen wässerige oder ätherische Lösung mit Salzsäure angesäuert nach Zusatz einer Spur von salpetrigsaurem Kalium eine rosarothe Färbung annahm. Beide dem Indol eigenthümliche Reactionen.

Radziewsky hat sodann in der Absicht, aus den Pancreasverdauungsproducten Indol in Substanz darzustellen, eine Reihe von Verdauungsversuchen mit Fibrin, Eiereiweiss und Leim angestellt und konnte reichliche Indolbildung bei der Fibrinverdauung constatiren, während er bei den mit Leim ausgeführten Verdauungsversuchen nur eine sehr geringe Menge von Indol erhielt. Später stellte *Nencki*[3]) in Gemeinschaft mit *Fr. Franciewitz* Indol aus Eiweiss und Ochsenpancreas dar und konnte durch Analyse und Bestimmung des Schmelzpunktes seine Identität mit dem von *Baeyer* aus Indigblau erhaltenen Indol nachweisen. Die Ausbeute an Indol fand *Nencki* bei der Digestion mit Serum- und Eiereiweiss ziemlich gleich, dagegen fand auch er bei der Digestion mit Leim nur so wenig Indol, dass er annimmt, dasselbe rühre nur vom Eiweiss der Drüse her. Durch Behandlung des Indol mit Ozon erhielt *Nencki* Indigo. Ferner bezeichnet *Nencki* das Indol als ein normales Produkt der Darmverdauung und spricht die

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. VII, p. 1593.

[2]) *Du Bois-Reichert*'s Arch., 1870, Heft I.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. VIII, p. 336. — Id., Bd. VIII, p. 722.

Vermuthung aus, dass die Bildung desselben bedingt sei durch Lebensprocesse der Bacterien.

Koukol-Yasnopolsky [1]) bestätigte dies, indem er Indol als ein regelmässig auftretendes Fäulnissproduct der Albuminstoffe in alkalischen Lösungen nachweisen konnte. *Kühne* [2]) erhielt Indol in beträchtlicher Menge als ein Destillationsprodukt aus allen Eiweisskörpern mit Aetzkali. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen Indols war viel höher, als der von *Baeyer* festgesetzte, im Uebrigen aber zeigte dasselbe zum grössten Theile die characteristischen Eigenschaften von *Baeyer*'s Indol. *Engler* und *Jaenecke* [3]) nannten das durch Schmelzen mit Aetzkali erhaltene Indol Pseudoindol, weil es einen höheren Schmelzpunkt besitzt und bei Behandlung mit Ozon kein Indigo liefert. Weiterhin erklärt *Nencki* [4]) das Indol als ein specifisches Zersetzungsprodukt des Eiweiss durch geformte Fermente. Nach Versuchen von *Hüfner* und *Kühne* wird dasselbe durch Einwirkung von reinem Pankreasferment, bei Ausschluss von Fäulniss, (durch Salicylsäure) auf Eiweiss nicht gebildet. Diese Ansicht *Nencki*'s, dass das Indol nur durch geformte Fermente aus Eiweiss abgespalten werden könne, bestreitet *Salkowski* [5]), und er beruft sich auf Versuche von *Hoppe-Seyler* [6]) und seinen Schülern, welche die Bildung von Indol aus Eiweiss unter Aether constatirt haben, ferner auf die Entstehung desselben beim Erhitzen mit Wasser auf 180°. *Salkowski* hat selbst bei Eiweissverdauung durch Pancreas, wobei Bacterien ausgeschlossen gewesen sein sollen, nach einigen Stunden schon Indolbildung constatiren können, will aber damit nicht entscheiden, ob das Indol im Thierkörper durch geformte oder ungeformte Fermente gebildet wird. Als wesentlich hebt er hervor, dass eine Indolbildung nicht nur im Darmkanal, sondern auch in den Geweben stattfinde. Die

---

[1]) *Pflüger*'s Arch., Bd. XII, p. 78. „Ueber die Fermentation der Leber u. Bildung von Indol."

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. VIII, p. 206.

[3]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. IX, p. 1411. „Beiträge zur Bereitungsweise des Indols."

[4]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. IX, p. 299. „Zur Geschichte des Indols und der Fäulnissprocesse im thierischen Organismus."

[5]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. IX, p. 408. „Ueber die Bildung des Indols im Thierkörper."

[6]) *Tübinger*, Med. chem. Untersuchungen, Heft IV und *Pflüger*'s Arch. Bd. XII, Heft I.

Untersuchungen, die *Senator* [1]) bei neugeborenen lebenden Kindern anstellte, sprechen sehr zu Gunsten *Nencki*'s. Bei Neugeborenen, bei denen von aussen noch keinerlei Zufuhr in den Darm stattgefunden hat, konnte *Senator* in allen 6 hierauf untersuchten Fällen kein Indigo im Harn nachweisen. An fäulnissfähigem Stoffe fehlt es nicht im Darm des Fötus, aber es fehlen die Fäulnisserreger. Dass im intrauterinen Leben keine Fäulnissprocesse stattfinden, dafür spricht auch die Zusammensetzung des Meconium.

Versuche von *Baumann* [2]) und spätere von *Salkowski* [3]) sprechen dafür, dass bei Fäulniss von Eiweiss das Indol nicht sofort als solches aus dem Eiweiss entsteht, sondern in Form einer Zwischenstufe, welche allmählich durch weitere Bacterienwirkung gespalten wird. Diese Zwischenstufe ist noch nicht bekannt. Ausser der Indolbildung durch Eiweissfäulniss im Darmkanal fasste *Jaffe* für das Zustandekommen und den Unterschied der Indicanausscheidung bei den verschiedenen Thieren in's Auge, dass Indican fertig gebildet im Futter der Thiere enthalten sei, oder dass aromatische Stoffe in der Nahrung die Indicanausscheidung vermehrten. *Jaffe* selbst, sowie unter dessen Leitung *Peurosch* beschäftigten sich mit diesen Fragen, die jedoch nicht bestätigt werden konnten. Hierauf hinweisend waren von *Kletzinsky* [4]) Mittheilungen gemacht worden, dass nach Gaben von Kreosot und Bittermandelöl der Indicangehalt des Urines beträchtlich erhöht war. Späterhin will *Wolffberg* [5]) eine vermehrte Indicanausscheidung nach innerlichem Gebrauch von Salicylsäure beobachtet haben. Ich konnte niemals im Harn von Rheumatismuskranken, die reichlich salicylsaures Natron erhalten hatten, eine stärkere Indigoausscheidung wahrnehmen.

Den Unterschied der Indicanausscheidung, d. h. die grössere beim Pferde und die geringere beim Rinde hat neuerdings *Tappeiner* [6]) da-

[1]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. IV, 1880. „Ueber das Vorkommen von Produkten der Darmfäulniss bei Neugeborenen."

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. XIII, p. 284.

[3]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. VIII, Heft VI.

[4]) Wiener med. Wochenschrift, 1859, Nr. 27.

[5]) Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. XV, p. 403. 1875. „Ueber die Veränderung der Indigoausscheidung durch den Harn bei innerlichem Gebrauch von Salicylsäure."

[6]) „Untersuchungen über die Eiweissfäulniss im Darmkanal der Pflanzenfresser." Nach Versuchen von *L. Böhm* u. *O. Schwenk* mitgetheilt von *H. Tappeiner*. Zschr. f. Biologie, Bd. XX, Heft II. 1884.

durch zu erklären versucht, dass die Bildungsstätte des Indols beim Pferde, der Blinddarm, sehr geräumig ist, und dass in demselben das Futter am längsten verweilt, während beim Rinde die Orte der Indolbildung, Dünn- und Dickdarm, keine besonders grosse Ausdehnung haben, und der Inhalt dieselben meist in kürzerer Zeit passirt. Wie in diesen Fällen, so dürfte wohl auch bei den anderen Thieren der Indicangehalt des Harnes von den erwähnten Momenten abhängig sein, und auch die grössere Indigoproduktion der Herbivoren gegenüber den Carnivoren hierauf zurückzuführen sein.

Obwohl nun das Indican oder dessen Muttersubstanz, das Indol, in der Nahrung der Thiere nicht nachgewiesen werden konnte, so ist doch die Indicanmenge des Harnes je nach der Nahrung bei denselben Thieren sehr verschieden.

Jaffe[1]) untersuchte den Einfluss der Nahrung auf die Indicanausscheidung beim Hunde und er fand, dass dieselbe annähernd der Stickstoffzufuhr in der Nahrung proportional sei. Bei stickstoffarmer Diät verschwindet das Indican nahezu vollständig aus dem Urin, während es bei eiweissreicher Kost reichlich darin enthalten ist. *E. Salkowski*[2]) gelangte zu ähnlichen Resultaten. Bei Fütterung mit Fibrin oder Fleisch erhielt er erhebliche Zunahme des Indicans, während bei Leimfütterung dasselbe nicht nachgewiesen werden konnte, entsprechend der von *Nencki* u. A. gefundenen, bereits oben erwähnten Thatsache, dass Leim bei der Pankreasverdauung kein Indol giebt. Unter *Jaffe*'s Leitung stellte *Peurosch*[3]) Nahrungsmittelversuche bei Kaninchen an und fand:

„Fütterungen mit Hafer, Kartoffeln, Stärke und Zucker haben nur wenig Einfluss auf die Indicanproduction. Das gleiche gilt von Fütterung mit stickstofffreier Kost, oder einer unter reichlichem Zusatz vegetabilischer Eiweissstoffe (Conglutin, Legumin) künstlich gemischten Kost. Bei Fütterung mit frischen Gräsern, in noch höherem Grade bei Fütterung mit Fleisch findet eine lebhafte Indigoausscheidung statt. Zusatz von Fett zur Nahrung scheint in vielen Fällen die Indigobildung zu befördern."

---

[1]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 70. 1877.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., 1876, p. 138.

[3]) „Beiträge zur Lehre über die Entstehung des Indicans im Thierkörper." Inaug.-Dissert. Königsberg 1877.

Bei einigen Kaninchen fand *Peurosch* nach Fleischfütterung selbst mit nachfolgender Darmunterbindung kein Indican im Harn, dagegen nach Injection von Indol sehr deutlich, und er meint, dass hier die Unfähigkeit, Indol zu bilden, die Ursache gewesen sei, so dass bei der Indolbildnng individuelle Dispositionen von Bedeutung seien. *Peurosch* studirte auch die Verhältnisse der Indigoproduktion bei den Hühnern, und er sah dieselben bei keiner Nahrung, selbst nicht nach reichlicher Fleischfütterung Indigo erzeugen oder höchstens in Spuren. Auch nach Darmunterbindung, wie nach künstlicher Zufuhr von Indol constatirte *Peurosch* keine oder nur sehr geringe Indigobildung. Diese Unfähigkeit der Hühner, Indigo zu produciren, beruhe nicht auf mangelnder Indolbildung, da der Darminhalt bei Fleischfütterung eine deutliche Indolreaction gab, sondern es scheine den Hühnern nur die Fähigkeit abzugehen, die Umwandlung des Indols zu Indigo auszuführen. Dagegen erhielt *Christiani*[1]) nach Fütterung von Indol bei Hühnern in den Entleerungen sehr schöne Indicanreaction. Froschharn ergab normal keine Indicanreaction, dagegen war dieselbe auch hier nach Injection von Indol deutlich vorhanden. *Christiani* erprobte auch die fermentwidrige Wirkung des Indols; *Wernick*[2]) hat demselben stärkere antiseptische Wirkung als der Carbolsäure zugesprochen.

Was nun den Einfluss des längeren oder kürzeren Verweilens der Nahrungsmittel im Darmkanal auf die Indicanbildung anlangt, so sind in dieser Richtung folgende Versuche von Bedeutung.

Jaffe[3]) untersuchte die Art und Weise der Indicanausscheidung nach Unterbindung des Dünn- und Dickdarmes bei verschiedener Ernährung. Die Experimente wurden an Hunden gemacht und ergaben, dass ausnahmslos die Ausscheidung des Indicans durch die Dünndarmunterbindung sehr beträchtlich vermehrt war, wenn die Thiere vor der Operation reichlich mit Fleisch gefüttert worden waren. In den ersten 24 Stunden fand schon eine Steigerung der Indigoausscheidung statt, aber erst am 2. oder 3. Tage nach der Operation erreichte dieselbe ihren Höhepunkt, blieb einige Tage in annähernd gleicher Weise, um sodann mit der Heilung des Ileus zu der Norm zurückzukehren. Ganz

[1]) „Ueber das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Thierkörper.“ Zschr. f. physiol. Chem., Bd. II, p. 273. (1878—1879.)

[2]) *Schmidt*'s Jahrb., 1881, p. 189.

[3]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 70. 1877.

anders verhielten sich die Resultate der Dickdarmunterbindung bezüglich der Indigoausscheidung gegenüber denen der Ligatur des Dünndarmes. Hier fand *Jaffe* meist keine Vermehrung, eher eine Verminderung des Indicans. War jedoch in einzelnen Fällen eine Vermehrung vorhanden, so war dieselbe bei Weitem nicht so gross als nach den Dünndarmunterbindungen, und es liess sich dieselbe meist aus Complicationen wie diffuser Peritonitis, Knickung des Dünndarmes etc. erklären. Gemäss diesen Thatsachen stellte *Jaffe* den Satz auf: „Unterbindungen oder, wie wir uns gleich allgemeiner ausdrücken können, jede Unwegsamkeit des Dünndarmes, gleichgültig durch welches mechanische Hinderniss sie bedingt ist, vorausgesetzt, dass sie nicht zu schnell vorübergeht, veranlasst eine gesteigerte Produktion der indigobildenden Substanz im Organismus." Die vermehrte Indolbildung bei Unwegsamkeit des Dünndarmes erklärt nun *Jaffe* so, dass die für gewöhnlich rasch resorbirten Produkte der Magen- und Pankreasverdauung wegen der gestörten Circulationsverhältnisse und wegen des Ausschlusses eines beträchtlichen Theiles der resorbirenden Schleimhaut des Darmes nur langsam aufgesaugt werden und einer weiter gehenden Fäulniss unterliegen. Da nun beim Menschen und Fleischfresser im Dünndarm die Zersetzung und Aufsaugung der Ingesta im Wesentlichen beendigt wird, so erklärt es sich daraus, warum bei Stauungen im Dickdarm (nach Unterbindung oder bei Coprostase) keine vermehrte Indigoausscheidung auftritt. Setzt sich jedoch die Stauung über die *Bauhin*'sche Klappe hinaus nach aufwärts fort, oder treten infolge der im Dickdarm sich anhäufenden und zersetzenden Fäcalmassen enteritische oder peritonitische Processe auf, so tritt eine Vermehrung des Indicans ein. Erhielten die Thiere vor der Operation eine stickstoffarme Kost, so blieb die Indicanvermehrung selbst nach Dünndarmunterbindung aus, oder war wenigstens sehr unbedeutend.

Bei Kaninchen fand *Peurosch*, dass nach Fleischfütterung gleichfalls eine vermehrte Indicanbildung infolge Darmunterbindung auftrat, doch zeigte sich im Gegensatz zu den Hunden kein Unterschied in dem Verhalten zwischen Dünn- und Dickdarmunterbindung. Uebereinstimmend mit diesen experimentellen Thatsachen constatirte *Jaffe* in mehreren Fällen von Dünndarmverschluss eine sehr bedeutende Vermehrung des Indicans im Harne; ebenso in einem Falle von Axendrehung der Flexura sigmoidea, bei welchem sich auch eine eitrige diffuse Peritonitis vorfand. Dagegen war bei einem Falle von wiederholtem Ileus, als dessen Grund *Jaffe* eine habituelle

Obstipation annimmt, keine vermehrte Indigoproduktion vorhanden. Was nun die Mengenverhältnisse des Indigo im Harn anbetrifft, so fand *Jaffe* im Mittel aus 8 Beobachtungen in 1 Liter Menschenharn 6,6 mgr Indigo.[1]) Im Pferdeharn fanden sich 152 mgr in 1000 cc. Bei Unterbindung des Dünndarmes nach Fleischfütterung konnte *Jaffe* beim Hunde bis 43,2 mgr Indigo pro die im Harn nachweisen.

Bei Peritonitis und Darmeinklemmung war die Indigoausscheidung bis zu 154 mgr pro die vermehrt. —

Bevor ich nun zu meinen eigenen Versuchen übergehe, ist es nöthig, zuvor einige Worte über die dabei angewandten Methoden zu berichten.

Nachdem die älteren Autoren (*Gubler*, *Schunk*, *Carter* u. A.) durch Versetzen des Harnes mit Mineralsäuren auf den Indicangehalt des Urines untersucht hatten, gab *Jaffe*[2]) zuerst das jetzt allgemein geübte Verfahren an, die Harnprobe mit dem gleichen Volumen Salzsäure und einigen Tropfen Chlorkalklösung zu versetzen. Aus der darauf auftretenden mehrweniger blauen Farbe der Probe lässt sich für gewöhnlich ein annähernder Schluss auf die Indigomenge ziehen, und es lassen sich auf diese Weise noch 0,4 mgr in 100 cc Harn nachweisen. Auch ein geringer Gehalt an Indigo wird nach *Jaffe* noch als blauer Niederschlag auf dem Filter erkannt. Die Färbung, welche bei obiger Probe im Harn auftritt, wechselt natürlich je nach dem Vorhandensein von anderen sich mit Salzsäure bräunenden oder roth färbenden Körpern wesentlich und kann deshalb nicht ohne Weiteres als Massstab für den Indigogehalt angesehen werden. Auf demselben Princip baute *Jaffe* eine quantitative Bestimmung des Indigos im Harne auf, welche jedoch ebenso, wie die später von *Salkowski*[3]) angegebene Methode zu umständlich sind, um in der klinischen Medicin Anwendung zu finden. Die Methode der Isolirung des Indicans, das als hellbrauner Syrup von *F. Hoppe-Seyler* dargestellt wurde, ist für die Bestimmung desselben als zu ungenau längst wieder aufgegeben. Ebensowenig können die genauen Darstellungsmethoden des indoxyl-

[1]) *Lawson* fand den Harn der Tropenbewohner im Normalzustande sehr reich an Indican, *Neubauer* und *Vogel*, Harnanalyse, 6. Aufl., p. 254.

[2]) *Pflüger*'s Arch., Bd. III, 1870, p. 447 ff. — Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 70, p. 73. 1877.

[3]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 68, p. 407. 1876. — *Neubauer* und *Vogel*, Harnanalyse, 1881, p. 243.

schwefelsauren Kalium von *Baumann* und *Brieger* [1]) oder die modificirte Methode von *G. Hoppe-Seyler* [2]) wegen ihrer Umständlichkeit für diagnostische Zwecke Verwendung finden. Von anderen Verfahren, den Indicangehalt des Urines zu bestimmen, erwähne ich noch das *Vierordt*'s [3]) mittelst spectroscopischer Untersuchung. Von normalem Harn wird der rothe Theil des Spectrums sehr stark absorbirt. *Vierordt* stellte das Absorptionsspectrum der Lösungen von indigoschwefelsaurem Natron fest und versuchte mit Hülfe desselben den Indicangehalt des Harnes zu bestimmen.

Ich selbst habe vor Allem bei Beginn meiner Arbeit durch die Anwendung verschiedener Methoden der Indicanbestimmung für denselben Urin mir ein möglichst einfaches Verfahren zu gewinnen gesucht und habe mir schliesslich folgende Art der Bestimmung gewählt: Man setzt in einem Reagensglase zu 10 cc Harn dasselbe Volumen conc. reine Salzsäure und 2—3 Tropfen einer concentrirten Chlorkalklösung. Dies Gemenge lässt man 2 Stunden bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehen, gibt sodann 2 cc Chloroform zu und schüttelt kräftig um. Das nach 2 Stunden vollständig abgeschiedene Indigo wird von dem Chloroform aufgenommen, und die Intensität und Art der Farbe des Chloroforms gibt uns hinlänglichen Aufschluss über den Indigogehalt des Harns. Normaler menschlicher Harn d. h. der Harn eines gesunden unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen stehenden Individuums liefert bei dieser Behandlung eine schwache blaue, violette oder röthliche Färbung des Chloroform. Bei einiger Uebung ist es leicht, den Gehalt des Harns an Indican auf diese Art colorimetrisch abzuschätzen mit einer für klinische Zwecke genügenden Schärfe. Enthält ein Harn sehr bedeutende Mengen von Indigo, so reicht eine einmalige Ausschüttelung mit Chloroform nicht aus, sondern es kann, wie ich in einem Falle von Ileus beobachtete, eine 12—15 malige Ausschüttelung bis zur völligen Erschöpfung des Indigogehaltes nothwendig werden. Die Methode des Ausschüttelns mit Chloroform wurde zuerst von *Stockvis* [4]) empfohlen und liefert uns ein viel sichereres Mass zur Abschätzung des Indicangehaltes, als der ausgeschiedene flockige Niederschlag des Indigo, der

[1]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. III. 1879.

[2]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. VIII.

[3]) Zschr. f. Biologie, Bd. X, p. 31. 1874. — Ibid., Bd. XI, p. 187. 1875. — *Virchow-Hirsch*, Bd. I, p. 188. 1874.

[4]) Chem. Centralbl., 1871, p. 36.

in dem oft schon bei Zusatz von Salzsäure ganz dunkel und undurchsichtig gewordenem Harn kaum zu erkennen, viel weniger noch abzuschätzen ist. Ist der Harn eiweisshaltig, so ist es nach dieser Methode nicht nöthig, wie bis jetzt stets angegeben wurde, vorher das Eiweiss zu entfernen, es kann sogar durch die Coagulation des Eiweiss ein Theil des Indicans mitgerissen werden. Dagegen ist es geboten, bei dunkel gefärbtem, besonders icterischem Harn diese Farbstoffe zuerst durch Bleiessig zu entfernen. Es genügt nach meinen Versuchen zum Harn das gleiche Volumen Salzsäure zuzusetzen; warnen muss ich vor dem Gebrauch von roher Salzsäure, da bei Anwendung derselben grüne und gelbe Farben in Aether und in Chloroform übergingen, die ich beim Behandeln mit reiner Salzsäure nicht erhielt. Einmal jedoch sah ich auch nach Gebrauch von reiner Salzsäure aus dem Urin einer Peritonitiskranken eine prachtvoll grasgrüne Farbe im Aether und im Chloroform auftreten. (Die Reaction war in der Kälte vorgenommen worden.) Der Zusatz von Chlorkalk beschleunigt die Oxydation des durch die Salzsäure abgespaltenen Indoxyls zu Indigo, doch kann diese Oxydation auch bei längerem Stehen durch den Sauerstoff der Luft bewirkt werden. Ein Zuviel von Chlorkalk zerstört den gebildeten Farbstoff.

Durch Erhitzen, wie dies u. A. *Weber*[1]) empfiehlt, kann die Abscheidung des Indigo ausserordentlich beschleunigt werden, doch darf die Erwärmung nach meinen Erfahrungen nicht länger fortgesetzt werden, als bis Blasen steigen, da alsdann meistens schon die Zerstörung der gebildeten Farbstoffe beginnt; aber auch dann ist die Methode weniger zuverlässig, als wenn man die Probe in der Kälte stehen lässt. Und zwar fand sich, dass nach 2 Stunden nach Zusatz von 2—3 Tropfen gesättigter Chlorkalklösung bei gewöhnlicher Zimmertemperatur die Abscheidung des Indigo ebenso ausgiebig erfolgte, als bei 24stündiger Einwirkung mit oder ohne Chlorkalk; dagegen war nach Verlauf einer Stunde die Reaction noch nicht beendet. Die Ausschüttelung mit Aether ist weniger zu empfehlen, als die mit Chloroform, da der erstere den blauen Farbstoff nur in geringerer Menge aufnimmt als den rothen, dessen Natur und Herkunft bis jetzt noch in Dunkel gehüllt ist. *Brieger*[2])

[1]) Arch. d. Pharmakol. — Zschr. f. anal. Chem., Bd. XVIII, p. 634.

[2]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. X, p. 1031. 1877. — Ibid., Bd. XII, p. 1985. 1879. — Ibid., Bd. XIII, p. 2238. 1880. — Zschr. f. physiol. Chem., Bd. IV, p. 416.

hält denselben für ein Spaltungsprodukt der Skatoxylschwefelsäure, *Krukenberg* für identisch mit den bei Eiweissfäulniss sich bildenden rothen Farbstoffen, andere Autoren fassen ihn als identisch auf mit dem das käufliche Indigoblau begleitenden Indigrubin. Als neuen Farbstoff beschreibt ihn *Plosz* [1]) unter dem Namen Urorubin, nachdem ihn *Heller* [2]) schon im Jahre 1845 als Urrhodin beschrieben hatte.

Als einen weiteren Vorzug der vorgängigen Fällung mit Bleiessig möge hier erwähnt werden, dass die so lästige Emulsionsbildung beim Ausschütteln mit Aether und mit Chloroform niemals auftritt, sondern die Farbstofflösung sofort klar erhalten wird. Da wie erwähnt der rothe Farbstoff sich leichter löst in Aether, so lässt er sich bei fractionirtem Ausschütteln mit demselben allmählich der Mischung entziehen, worauf dann bei späterem Ausschütteln mit Chloroform der blaue Farbstoff rein erhalten wird.

Gehen wir nun über zur Betrachtung der Indicanausscheidung beim gesunden Menschen. Um den Einfluss reichlicher Fleischnahrung kennen zu lernen, nahm ich eine möglichst grosse Menge von Ochsenfleisch in gekochtem Zustande zu mir, im Ganzen ca. 600 gr und dazu ausser 400 gr Weissbrod keine weitere Nahrung. Der Harn, welcher einige Tage vor dem Versuch bei geringer Fleischnahrung nur wenig Indican enthalten hatte, zeigte am Versuchstage selbst noch keine Steigerung, dagegen am Tage nach dem Versuche eine so grosse Menge von Indigo, wie ich sie meist nicht stärker bei Peritonitis gesehen habe. Am Tage darauf kehrte die Indigoausscheidung allmählich zur Norm zurück. Dasselbe Resultat ergab ein zweiter in derselben Weise an mir ausgeführter Versuch und zwei Versuche von Herrn Dr. *Müller*. Ausser dem Fleisch der Säugethiere bewirkt auch reichlicher Genuss von Fischen (Schellfisch) eine oft ganz enorme Vermehrung des Indicans.

Den Einfluss von Eiereiweiss auf die Indicanausscheidung studirte ich an zwei Versuchen. Ich ass im Laufe jedes eintägigen Versuches 9 Eier von 70 gr Gewicht im Durchschnitt, und zwar Morgens 2, Mittags 4 und Abends 3 Eier in gekochtem Zustande. Die Indicanreaktion war am nächsten Tage ebenso intensiv als an den vorhergehenden Controltagen, zum Theil sogar noch stärker vorhanden. Die Indigoausscheidung bei Nahrung mit Eiereiweiss erscheint darnach

[1]) Zschr f. physiol. Chem., Bd. VIII, p. 79.

[2]) *Heller*'s Arch. f. physiol. u. pathol. Chem. und Mikrosk., 1845, p. 161. — Ibid., 1846, p. 539.

von dieser abhängig, aber bei Weitem nicht in dem Masse als von der Fleischkost; in den Fleischversuchen war die Indicanausscheidung viel reichlicher. *Nencki* (s. pag. 159) hatte bei Fäulniss von Serum- und Eiereiweiss annähernd gleiche Mengen von Indol erhalten, so dass die stärkere Indicanausscheidung bei Fleischnahrung als bei der mit Eiereiweiss auf eine bei ersterer weiter vorschreitende Fäulniss oder auf langsamere Resorption zurückzuführen sein dürfte. Um zu eruiren, ob auch das pflanzliche Eiweiss zur Bildung von Indol resp. zur Vermehrung des Indigos im Harn geeignet sei, nahm ich innerhalb 2 Tage stark eiweisshaltige Pflanzennahrung zu mir. Fleisch wurde während dieser 2 Versuchstage gar nicht genossen, und die Nahrung bestand abgesehen von geringen Mengen Brodes ausschliesslich aus gekochten Bohnen, Linsen und Erbsen, von denen möglichst grosse Quantitäten gegessen wurden. Wie bei den vorhergehenden Versuchen, so wurde auch hier und bei allen folgenden an mir selbst angestellten Untersuchungen die Indigoausscheidung mindestens 4 oder 5 Tage vor und 3 Tage nach der Versuchszeit controlirt. Während der Voruntersuchungen, zu welcher Zeit sowohl Fleisch als vegetabilische Nahrung genossen wurde, war stets eine deutliche Indicanreaction vorhanden, aber doch so, dass die Intensität der violetten Farbe des Chloroforms bis zu gewissen Grenzen wechselnd sich verhielt. Der Unterschied der Indicanausscheidung trat in den verschiedenen Versuchen erst ca. 24 Stunden nach Beginn derselben deutlich hervor, um dann nach Ablauf der Versuchszeit in den nächsten Tagen allmählich zur Norm zurückzukehren. Bei obigem Versuche mit reichlich Pflanzeneiweiss haltiger Nahrung war am zweiten Tage des Versuches die Indigoausscheidung eine geringere und nahm noch mehr ab in den nächsten 24 Stunden, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Nach Genuss von Fleisch erreichte die Indigoproduktion innerhalb eines Tages die frühere Höhe wieder. Ein zweiter in obiger Weise angestellter Versuch ergab dieselben Resultate, sodass demnach die Indicanbildung im Organismus sicherlich nur in geringem Masse vom Eiweiss vegetabilischer Nahrung abhängig ist. Diesen Ergebnissen entsprechend hatte *Brieger* bei Fäulniss von Pflanzeneiweiss kein Indol nachweisen können.

Zwei Versuche mit stickstoffarmer, wenig eiweisshaltiger Nahrung führten zu folgenden Ergebnissen. Während zweier Tage lebte ich ausschliesslich von Speisen, die der Hauptsache nach aus Kartoffel und Mehl bestanden (Kartoffel- und Mehlklösse). Die Indicanausscheidung sank bei beiden Versuchen soweit, dass schliesslich nur

noch eine schwach röthliche Farbe im Chloroform erschien, während eine Blaufärbung gänzlich fehlte. Demnach bewirkt eine stickstoffarme aber kohlenhydratreiche Nahrung keine Indicanbildung im Organismus.

Wir sehen demnach, dass die Indigoausscheidung beim Gesunden keine gleichmässige ist, sondern nach der Art der Nahrung grosse Schwankungen zeigt, sodass es nicht gestattet ist, von der Indigoausscheidung beim Gesunden, ohne Berücksichtigung der Nahrungsverhältnisse, als der Norm auszugehen.

Ferner habe ich auch bei Kaninchen den Einfluss des Hungers und verschiedenartiger Nahrung auf die Indicanausscheidung zu studiren gesucht, doch hat sich dabei herausgestellt, dass diese Thiere, welche die Nahrung ausserordentlich lange im Darmcanal zurückhalten, wenig für solche Versuche geeignet sind. Es fand sich, dass bei Hunger sowohl nach stickstoffreicher als nach stickstoffarmer Kost in den ersten Tagen eine reichliche Indigoausscheidung auftrat, welche jedoch im Verlauf des 3., 4. und 5. Hungertages rasch und bis auf Spuren abnahm. Bei Fleischnahrung fand sich intensive Indigoausscheidung. Bei Fütterung mit enthülsten Bohnen, mit Kartoffeln und ebenso mit stickstofffreier *Hoffmann*'scher Patentstärke zeigte sich die merkwürdige und schwer zu erklärende Thatsache, dass jedesmal mit dem Wechsel der Nahrung ein bedeutender Indicangehalt auftrat, um nach kurzer Zeit mehr oder weniger vollständig zu verschwinden.

Es wird von mehreren Autoren die Angabe gemacht, dass bei Hunger und Inanitionszuständen eine bedeutende Indicanausscheidung statthabe. Doch zeigt sich bei dem Hungerversuche *Salkowski*'s [1]) am Hunde, den er als Beweis für diese Ansicht anführt, dass vom 2.—5. Hungertage im Ganzen nur 4—5 mgr Indigo im Harn des Hundes nachgewiesen werden konnten, während bei Fleischfütterung 17 mgr pro die sich fanden. Bei einem geisteskranken Menschen, welcher 22 Tage hungerte, fand *Tuczeck* [2]) den Harn stets frei von Indican und sah dasselbe erst am 5. Tage

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. XI, p. 138.

[2]) Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten, Bd. XV, 3. Heft. „Mittheilungen von Stoffwechselversuchen bei abstinirenden Geisteskranken."

nach der Nahrungsaufnahme wiederum auftreten. Bei einem 2. Falle von Abstinenz, bei welchem jedoch stets, wenn auch nur geringe, Mengen Eiweiss aufgenommen wurden, soll die Indicanreaction stets positiv gewesen sein. Im Gegensatz hierzu fand *Jaffe*[1]) bei einem Patienten mit vollständigem Verschluss der Speiseröhre infolge von Carcinom, welcher 8 Tage vor dem Tode nicht die geringste Nahrung zu sich genommen hatte, noch am Todestage im Harn 17 mgr Indigo. Es ist jedoch dabei nicht angegeben, ob das Carcinom im Verjauchen begriffen war und so vielleicht eine Quelle für die Indolproduktion gegeben hat.

So gering nun das thatsächliche Material ist für die Annahme einer starken Indigoausscheidung im Harn bei Hunger und bei Inanitionszuständen, welche nicht mit fauligen und jauchigen Processen (Carcinoma, fötide Eiterungen etc.) einhergehen, so hat doch auf Grund desselben eine reichliche Entwicklung von Theorien stattgefunden. *E. Salkowski* nimmt an, dass der Zerfall des Organeiweiss bei der Inanition in ähnlicher Weise vor sich gehe, als bei Fäulniss im Darmcanal, und er stützt sich auf die Versuche aus dem *Hoppe-Seyler*'schen Laboratorium[2]), aus welchen hervorgeht, dass frische, unter antiseptischen Cautelen dem Thiere entommene Organe nach einiger Zeit eine lebhafte Bacterienentwicklung zeigen, und dass unter den dabei auftretenden Spaltungsprodukten auch Indol sich finde. *Jaffe*[3]) sagt hierzu: „Es ist nicht undenkbar, dass solche Processe, vermittelt durch organisirte oder nicht organisirte Fermente, bereits intra vitam in geringem Maasse Platz greifen und zur Entstehung kleiner Mengen von Indol in den Organen Veranlassung geben".

Giovanni Weiss[4]), gestützt auf die Angabe von *Tiegel* und *Billroth*[5]), dass im Pancreas sich regelmässig Keime von niederen Organismen vorfinden, nimmt an, dass die Indolbildung beim Hunger auf eine Zersetzung von Pancreasgewebe durch die in ihm präformirten Keime zurückzuführen ist.

Warum sollte aber diese Zersetzung des Pancreas nur im Hunger-

[1]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 70. 1877.

[2]) *Koukol-Yasnopolsky*, „Ueber die Fermentation der Leber und Bildung von Indol". *Pflüger*'s Arch., Bd. XII, p. 78.

[3]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 70, p. 80.

[4]) „Beiträge zur Lehre von der Pancreasverdauung." Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 68, p. 421.

[5]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 60, p. 453.

zustande auftreten und nicht auch bei längerer Darreichung von stickstofffreier oder wenig eiweisshaltiger Nahrung?

Ferner ist gegen die oben erwähnte Annahme anzuführen, dass wir den Zerfall des Organeiweisses in den Geweben bei Inanition durchaus nicht als eine Wirkung von niederen Organismen anzunehmen haben, und schliesslich müsste, wenn das zerfallende Körpereiweiss die Quelle des Harnindicans abgäbe, auch bei jedem mit Einschmelzen von Körpereiweiss verbundenen fieberhaften Processe eine Indigovermehrung auftreten.

Wir sehen also, dass keinerlei zwingende Gründe bis jetzt vorliegen, welche uns zur Annahme einer Indolbildung aus dem Organeiweiss des lebenden Organismus berechtigen. *Nencki* (s. pag. 160) führt an, dass er Indolbildung stets nur als Wirkung geformter Fermente beobachtet habe. Die Bildung von Indol beim Schmelzen von Eiweiss mit Kali oder beim Erhitzen desselben mit Wasser auf 180 ° sind aber so gewaltthätige Processe, dass wir uns ähnliche Vorgänge im Organismus kaum vorstellen können.

Lässt sich nun nicht das Vorkommen von Indigo beim Hunger noch auf andere Weise erklären? Wenn wir auch annehmen, dass der Darmkanal von dem vor der Hungerperiode genossenen Nahrungseiweiss vollständig wieder leer ist, so wird, wie *Voit* [1]) gezeigt hat, beim Hunger von der Darmwand der sogenannte Hungerkoth secernirt, dessen Menge gar nicht so unbedeutend ist, im Tage beim Hunde zwischen 5,4 und 0,66 gr Trockensubstanz schwankt und der einen Stickstoffgehalt von 5,04—7,96 % zeigt. Ferner macht *Müller* darauf aufmerksam, dass, wie sich aus dem Auftreten von Darmblutungen [2]) und profusen Diarrhöen [3]) bei längerem Hunger ergibt, es sich häufig hier um pathologische Vorgänge handle. Es wäre nun leicht denkbar, dass diese bei Hunger im Darmkanal vorhandenen nicht unbeträchtlichen Mengen von stickstoffhaltigem Material die Quelle für die Indolbildung liefern.

Das Vorkommen von Indol im Blut und in den Organen würde noch nicht die Bildung desselben in letzteren erweisen, da das vom Darmkanal aus resorbirte Indol durch die Blutbahn in alle Gewebe

[1]) Nach der Zusammenstellung von Dr. *Müller*: „Ueber den normalen Koth des Fleischfressers", Zschr. f. Biologie, 1884, Bd. 20, p. 327.

[2]) Ibidem. Versuch von *Franz Hofmann*.

[3]) *Bidder* und *Schmidt*, Verdauungssäfte und Stoffwechsel, p. 296 u. 310.

des Körpers gelangen kann, und es ist nicht unwahrscheinlich, dass die fortdauernde Indigoausscheidung, besonders zu Anfang des Hungerzustandes theilweise auf das in den Geweben bereits vorhandene Indol oder dessen Umwandlungsprodukte zurückzuführen ist.

Ob nun die soeben auseinandergesetzte Ansicht die richtige ist, oder ob wir, wofür vor der Hand keinerlei zwingende Beweise vorliegen, die Indigoausscheidung beim Hunger aus einer Indolbildung des zerfallenden Körpereiweisses zu erklären haben, das zu entscheiden, bleibt weiteren Versuchen vorbehalten. —

Nachdem wir nun gesehen haben, dass den Vorgängen im Magendarmkanal die wichtigste Rolle bei der Genese der indigobildenden Substanz zukommt, so wollen wir die Betrachtung der klinischen Verhältnisse, der Indigoausscheidung in Krankheiten mit diesen Organen beginnen. Die Untersuchung der klinischen Verhältnisse erstreckte sich auf 360—380 Patienten.

Bei Carinoma ventriculi war in 7 beobachteten Fällen regelmässig eine bedeutende Indicanausscheidung vorhanden, und zwar kamen grössere Mengen von Indigo zur Beobachtung als bei irgend einer der anderen Erkrankungen des Magens. Ebenso konnte ich in 8 Fällen von Ulcus ventriculi eine, wenn auch nicht so hochgradig gesteigerte Indigoproduktion wahrnehmen. Noch stärker war dieselbe vorhanden in 2 Fällen von Hämatemesis, deren Ursache in Ulcus ventriculi zu suchen war. Auch bei chronischem Magenkatarrh war in 5 Fällen, ebenso in 3 Fällen von acutem Magenkatarrh die Indicanausscheidung stets vermehrt. Dagegen konnte in einem Falle von acuter Gastritis in Folge Salzsäureintoxication im Harn kein Indigo nachgewiesen werden. Bei einem acuten Magendarmkatarrh mit Diarrhöe, den ich durch reichlichen Genuss von Bier mir stets leicht acquirire, fand ich den Indicangehalt gesteigert.

Ausser diesen von mir beobachteten Fällen war auch bei einer grossen Anzahl von Fällen von Carcinoma und Ulcus ventriculi, welche in den letzten 2 Jahren in der med. Klinik zu Würzburg untersucht wurden, regelmässig ein starker Indicangehalt des Urines constatirt worden.

Beobachtungen über diese Krankheiten wurden ferner mitgetheilt von *Senator*[1]), welcher in 12 Fällen von Carcinoma ventriculi eine

[1]) „Indican- u. Kalkausscheidung in Krankheiten.“ Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1877, Nr. 21, p. 371.

enorme Vermehrung des Indicans fand. Unbedeutender, aber immer noch beträchtlich war die Vermehrung bei Magengeschwür, besonders wenn Blutungen vorausgegangen waren. *Senator* sieht als Ursache der so bedeutenden Indigoproduktion bei Carc. ventr. Inanitions- und Consumptionszustände an, jedoch macht er selbst darauf aufmerksam, dass bei anderen Krankheiten: Chlorose, Leukämie, Pseudoleukämie, progressiver perniciöser Anämie etc. stets nur eine mässige Ind.-Ausscheidung stattgefunden habe, selbst wenn hier Inanition und Kräftezerfall noch weit höhere Grade erreicht hatten. Es ergibt sich also, dass nicht Consumption der Kräfte, der Zerfall des Organeiweisses, bei diesen Inanitionskrankheiten das Massgebende für die Indigoausscheidung ist, sondern wir haben den Grund derselben in der Störung der specifischen Magenverdauung zu suchen. *Hennige*[1]) constatirte in 4 Fällen von Magendarmblutungen und in zahlreichen Fällen von acutem Magendarmkatarrh stets eine Vermehrung des Indigogehaltes im Urin.

Auch *Brieger*[2]) u. A. beobachteten dasselbe Verhalten bei den Magenkrankheiten.

Wir sehen also, dass bei allen Krankheiten des Magens, welche mit einer Alteration der Magensaftausscheidung, mit einer verminderten Peristaltik und Resorption und abnormen Gährungserscheinungen einhergehen, sich regelmässig eine bedeutende Indigoausscheidung vorfindet, während sich bei acuten toxischen Veränderungen des Magens eine vermehrte Indigoausscheidung nicht constatiren liess.

Wir können demnach den vermehrten Indigogehalt des Urines nicht auf eine Veränderung der Schleimhaut, sondern auf eine allerdings sehr häufig infolge der letzteren sich entwickelnden Alteration der Ingesta zurückführen. Da bei allen Magenkrankheiten aus den verschiedensten pathologisch-anatomischen Grundlagen in gleicher Weise ein hoher Gehalt von Indigo vorliegt, so können wir also annehmen, dass bei allen ein gemeinschaftliches Moment, die Dyspepsie der Indigurie zu Grunde liegt.

Es könnte auffallend erscheinen, dass bei den Magenkrankheiten, wo doch nur meist eine relativ geringe Menge von Eiweiss in der Nahrung zugeführt wird, eine vermehrte Bildung von Indol auftritt, doch

[1]) „Indicanausscheidung in Krankheiten." Arch. f. klin. Medic., 1879, p. 280.

[2]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. II, p. 245.

müssen wir dies wohl so erklären, dass bei denselben eben nicht wie im normalen Zustande das Eiweiss der Nahrung schon im Magen zum grossen Theile der Verdauung und Resorption unterliegt, sondern dass es in relativ grosser Menge unverändert, ja selbst schon in Fäulniss begriffen aus dem Magen in den Dünndarm übertritt. Das Vorkommen von Gährungen im kranken Magen ist schon längere Zeit bekannt und von *Frerichs* zuerst erwähnt. *Schultze* beobachtete einige Fälle, in denen das Bestehen einer gemischten weingeistigen und fauligen Gährung im Magen sicher nachgewiesen wurde. *Penzoldt* und *Naunyn* haben gleichfalls eigentliche Fäulniss im Magen beobachtet in 2 Fällen, in denen es sich höchst wahrscheinlich um Carc. ventr. handelte. Sie fanden vollkommen faulenden Mageninhalt. *Friedr. Müller* fand mehrmals im Mageninhalt bei Gastrectasie freie höhere Fettsäure (in Krystallform), die durch Fäulniss aus Neutralfetten der Nahrung abgespalten worden sein musste. Auch *J. Munk* konnte schon im Magen die Bildung freier Fettsäuren beobachten.

Ob sich unter den Produkten der Fäulniss im Mageninhalt auch Indol befindet, möchte ich einer weiteren Untersuchung vorbehalten. Ist jedoch die Fäulniss im Magen selbst noch nicht so weit vorgeschritten, dass Indol dort gebildet wird, so ist die Bildung desselben sicherlich im Dünndarm erleichtert, wenn der Speisebrei bereits in fauligem und zersetztem Zustande in denselben gelangt.

Nachdem es nun feststeht; dass die Dyspepsie sehr häufig eine Folge der veränderten Beschaffenheit des Magensaftes ist, und nachdem insbesondere bei Carc. ventr. das Fehlen der Salzsäure als Regel angegeben ist,[1]) so musste erwartet werden, dass bei künstlicher Darreichung von Salzsäure oder auch Pepsin, der Indigogehalt des Harnes sich vermindere.

Es wurde zu diesem Behufe 2 Patienten mit Carc. ventr. während 6 Tage je dreimal täglich 12 gtt. Acid. muriat. pur. verabreicht. Es zeigte sich dabei, dass der Harn während dieser Salzsäureperiode colorimetrisch bestimmt wesentlich weniger Indigo bei annähernd gleich bleibender Nahrung enthielt, als in der Periode vorher und nachher. Auch bei 2 Fällen von Ulcus ventr., bei welchen dieselbe Versuchsweise angeordnet wurde, ergab sich das gleiche Resultat. Es wäre

[1]) Diesbezügliche Arbeiten sind: *Velden*, Deutsch. Arch. f. klin. Medic., Bd. 25. — *Kredel*, Zschr. f. klin. Medic., Bd. I. — *Naunyn*, Arch. f. klin. Medic., 1882, Bd. 31, Heft 3. — *Riegel*, Deutsch. Arch. f. klin. Medic. Bd. 36. Heft 1.

nun denkbar, dass in diesen Fällen die Salzsäure nicht als Verdauung befördernd, sondern als Fäulniss hindernd gewirkt habe, doch wird dies unwahrscheinlich gemacht durch die Beobachtung, dass in einem Falle von Carc. ventr. auch durch Darreichung von Pepsin eine, wenn auch geringe Verminderung des Indigogehaltes im Urin gefunden wurde.

Gehen wir nun zu den Erkrankungen des Dünndarmes über, so drängt sich zuerst die Frage auf, ob ein langsameres oder rascheres Passiren des Inhaltes für die Bildung des Indols oder der indigobildenden Substanz von Einfluss ist. Von vornherein sollte erwartet werden, dass bei langem Verweilen des Chymus im Darme reichlicher Gelegenheit zur Bildung von Fäulnissprodukten gegeben und zugleich eine vollständigere Resorption des gebildeten Indols ermöglicht sei. Dementsprechend ist es seit langem bekannt, dass bei Ileus die grössten Mengen von Indigo im Harn sich vorfinden. So konnte auch ich diese Thatsache bestätigen in einem Falle von Darmverschluss, welcher den Dünndarm 2¾ Meter vom Pylorus entfernt betraf. Die erste Beobachtung über den so bedeutenden Indigogehalt des Urines bei Verschluss des Darmkanales wurde von *Carter* [1]) mitgetheilt, welcher dies bei einem Patienten mit Invagination gefunden hatte. Weitere Angaben mit Berücksichtigung der diagnostischen Bedeutung über die Indicanvermehrung bei Ileus wurden von *Jaffe* gemacht (s. pag. 164). Mehrere Fälle von Darmverschluss mit hochgradiger Indicanausscheidung in Folge incarcerirter Hernien, Obliteration des Darmlumens etc. beschreibt *de Vries* [2]).

2 Versuche mit Opium an mir selbst angestellt, hatten keine bemerkenswerthe Steigerung der Indicanausscheidung zur Folge. Auch *Brieger* [3]) fand bei Verstopfungsversuchen, die er an Patienten anstellte, die Indicanreaction stets schwach.

Auf der anderen Seite scheint damit in Widerspruch zu stehen, dass bei einer grossen Anzahl von Dünndarmerkrankungen, welche mit Diarrhöen einhergehen, sich stets eine Vermehrung des Harnindigos findet. So fand sich in 20 Fällen von Typhus abdominalis, gleichgültig ob dieselben mit oder ohne Diar-

[1]) Edinb. med. Journal, 1858, p. 85.

[2]) „Ueber das Indican im Harn und seine diagnostische Bedeutung.“ Inaug.-Dissert. v. *J. G. de Vries.* Kiel 1877.

[3]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. II, p. 241.

rhöen einhergingen eine sehr bedeutende Menge von blauen und rothen Farbstoffen im Harn.

Dieselbe Vermehrung konnte, wenn auch nicht immer so reichlich und regelmässig, in 8 Fällen von Darmtuberculose stets constatirt werden. In einem Falle, bei welchem die Indigomenge eine ganz abnorm grosse war, fanden sich bei der Obduktion sehr ausgedehnte Ulcerationen der Dünndarmschleimhaut und tuberculöse Peritonitis.

Auch ein Fall von chron. Darmkatarrh war stets von einer erhöhten Indigoausscheidung begleitet. Bei acutem Dünndarmkatarrh war in 3 Fällen eine nicht sehr intensive, aber doch beträchtliche Blaufärbung des Chloroform wahrzunehmen.

Jaffe machte zuerst aufmerksam auf das Vorkommen bedeutender Indigomengen im Harn bei Krankheiten, die mit starken Diarrhöen einhergingen, so besonders bei Typhus mit Diarrhöen, bei Brechdurchfällen, auch häufig bei blossen Diarrhöen, deren Ursprung den Umständen gemäss auf Dünndarmaffectionen schliessen liess. Ebenso wurden von *Vries* diesbezügliche Beobachtungen gemacht. Er fand viel Indican bei Brechdurchfällen (4), sowie bald grössere, bald geringere Mengen bei einfachem Katarrh des Dünndarmes und bei Geschwürsbildung desselben. Bei Typhus abdominalis sah *Vries* eine stärkere Indigoausscheidung meist nur, wenn Durchfälle vorhanden waren. Auch von *Hennige* wurde bei chron. Darmkatarrh, sowie von *Senator*, *Brieger* u. A. bei Typhus abdom. Indicanvermehrung mitgetheilt. Das häufige Vorkommen von Indigo bei Typhus abdom. hatte schon *Gubler* (siehe pag. 6) erwähnt.

Dieser war es auch, der, nachdem schon *Heller* (s. pag. 155) das Auftreten von Uroxanthin zuerst im Choleraharn bemerkt hatte, auf das Vorkommen von bedeutenden Indigomengen im Harn Cholerakranker und bei choleriformen Diarrhöen hinwies. Auch *Wyss*[1]) hatte Gelegenheit, den Urin Cholerakranker zu untersuchen und konnte diese Thatsache bestätigen.

Senator, *Brieger*, *Hennige* u. A. sahen gleichfalls bei Cholera sehr reichliche Indicanausscheidung. Ich selbst konnte im Harn von 3 Fällen von Cholera nostras sehr bedeutende Mengen von Indican constatiren.

[1]) Arch. f. Heilkunde, 1868, Bd. IX, p. 232.

Getheilt sind die Ansichten über das Vorkommen von Indigo bei Icterus.[1]) Ich selbst habe in 3 Fällen von Icterus in Folge Carcinom des Magens und der Leber, sowie bei einem Fall von Gallensteinkolik, der mit peritonitischen Erscheinungen einherging, sehr bedeutende Mengen dieses Farbstoffes gefunden. Dagegen in 4 frischen Fällen von katarrh. Icterus, in einem Falle von hepatogenem Icterus nach Pneumonie, sowie in 3 Fällen von katarrh. Icterus, welche bereits im Ablaufen begriffen waren, fanden sich nur geringe Mengen von Indican. Es dürfte demnach das Vorkommen dieses Farbstoffes bei Icterus von den dabei vorhandenen Magen- oder Darmaffectionen abhängig sein.

Die Thatsachen, dass sowohl bei Stauungen im Dünndarm als bei gewissen Diarrhöen eine Vermehrung des Harnindigos sich vorfindet, scheinen einen Widerspruch in sich zu bergen. Es fragt sich nun aber, ist es die beschleunigte Peristaltik, welche der Indigovermehrung zu Grunde liegt, oder sind es Veränderungen des Darminhaltes und der Darmschleimhaut, welche diese Diarrhöen bedingen. Um dies zu entscheiden und um die Wirkung der beschleunigten Peristaltik mit Ausschluss einer Veränderung der Magen- und Darmschleimhaut zu studiren, habe ich Versuche an mir selbst angestellt. Ich habe zu diesem Behufe *Unna*'sche Dünndarmpillen mit Extr. Aloës genommen, von welchen zu erwarten war, dass sie weder die Magen- noch Darmschleimhaut in erheblicher Weise alterirten. Während einer Anzahl von Tagen genoss ich annähernd gleich eiweissreiche Nahrung, und nachdem ich während der ersten 8 Tage die Indigoausscheidung controlirt und auf eine gleichmässige, ziemlich hohe Stufe gebracht hatte, habe ich am 9. und 10. Tage je 6 *Unna*'sche Dünndarmpillen genommen (à 0,1 Extr. Aloës). Es stellten sich am 10. Tage Morgens reichliche Durchfälle ein, und am Mittag darauf verminderte sich der Indigogehalt des Urines bis auf Spuren, um erst am 12. Tage seine frühere Höhe wieder zu erreichen. In einem zweiten Versuche, bei welchem ebenfalls während der ersten 8 Tage unter annähernd gleicher

[1]) Gastroduodenalkatarrhe mit Icterus fand *Jaffe* stets ohne Indicanvermehrung (Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1872, Nr. 32, p. 498), *Brieger* (Zschr. f. physiol. Chem., Bd. II, p. 241 ff.) beobachtete in einigen Fällen von Icterus catarrh., wobei jedoch auch das Peritoneum stark mitbetheiligt war, Indicanvermehrung. *Hennige* gibt an, in 4 Fällen von Icterus catarrh. den Urin indicanarm gefunden zu haben, jedoch kamen diese Fälle erst nach Ablauf des vorausgegangenen Gastroduodenalkatarrhs in Behandlung resp. zur Beobachtung.

Lebensweise die Indigoausscheidung gleichmässig hoch erkannt worden war, nahm ich am 9. Tage Morgens nüchtern 0,6 Extr. Aloës in *Unna*'schen Pillen, worauf am Morgen des 10. Tages Diarrhöen und Mittags wiederum die Abnahme des Indigogehaltes im Urine sich einstellten. Nachdem nun im Verlauf von weiteren 5 Tagen der Stuhlgang und Indigoausscheidung zur Norm zurückgekehrt waren, nahm ich abermals 6 Dünndarmpillen. Unter dem Einfluss der daraufhin am anderen Tage sich einstellenden Diarrhöen sank diesmal die Indicanausscheidung bis zum vollständigen Verschwinden.

Zu anderen Resultaten gelangte *Vries*, welcher bei Darreichung von Ol. Ricini und Carlsbader Salz eine Vermehrung der Indicanausscheidung fand. Doch trat diese Vermehrung erst nach längerem Gebrauch von grossen Mengen von Abführmitteln auf, und es ist deshalb möglich, dass durch dieselben ein Magendarmkatarrh hervorgerufen worden war.

Henrichsen[1]) konnte in kaum der Hälfte der beobachteten Fälle nach Abführmitteln eine Vermehrung constatiren, und er gibt selbst an, dass er ohne ersichtlichen Grund an Normaltagen oft eine mindestens ebenso hohe Indicanausscheidung gefunden habe. *Henrichsen* fand auch, dass zu den verschiedenen Tageszeiten der Harn verschiedene Mengen Indican enthält, eine Beobachtung, welche ich nach meinen zahlreichen an mir selbst regelmässig Morgens und Abends angestellten Untersuchungen dahin erweitern möchte, dass der Morgenharn stets relativ sehr viel indigoreicher ist, als der während des Tages entleerte.

Bei bettlägerigen Patienten konnte ich einen solchen Unterschied nicht finden.

Aus meinen Versuchen ergibt sich, dass, wenn bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen eine raschere Peristaltik stattfindet, nicht nur keine Vermehrung, sondern sogar, weil dabei das gebildete Indol in der kürzeren Zeit nur in geringerer Menge resorbirt werden kann, sogar eine Verminderung des Harnindigos bis zum völligen Verschwinden auftritt, und wir können daraus den Schluss ziehen, dass bei den Diarrhöen der Typhuskranken und Phthisiker, sowie bei Dünndarmkatarrhen gleichfalls nicht der vermehrten Peristaltik, sondern der dabei

[1]) Beitrag zur Kenntniss von der Wirkung der Abführmittel. Inaug.-Diss. Kiel 1884.

vorhandenen Alteration der Darmschleimhaut, vor Allem aber der vermehrten Fäulniss des Darminhaltes die Schuld an der reichlicheren Indicanausscheidung zuzuschreiben ist.[1])

Wenn nun z. B. bei Typhus die abnormen Zersetzungen des Darminhaltes die Ursache der vermehrten Indigoproduktion sind, so musste erwartet werden, dass durch Desinfection desselben auch die Indigoausscheidung herabgesetzt werden würde. Ich gab deshalb das von *Rossbach*[2]) als vorzügliches Desinfectionsmittel des Darmes angepriesene Naphtalin 6 Patienten, welche an Typhus abdom., Darmtuberculose etc. erkrankt waren und constant eine reichlichere Indicanausscheidung zeigten.

1. Patient D., 21 Jahre. Typhus abdom. Heftige Diarrhöen. Urin schwach eiweisshaltig, enthält viel Indican. Pat. erhält im Laufe des Vormittags 10 Pulver à 0,25 = 2,5 Napht. pur. Der Abends entleerte Urin von dunkelbrauner Farbe ebenso reich an Indican wie vorher. Im Laufe der 5 nächsten Tage erhält Pat. täglich 10 Pulver à 0,25 = 2,5 Napht. pur. Der Harn, stets dunkelbraun, wurde reicher an Albumen, die Indicanreaction blieb stets so intensiv wie vorher. Diarrhöen liessen nach.

2. Patient G., 25 Jahre. Darmtuberculose. Heftige Diarrhöen. Grosse Mengen von Indican im Urin. Pat. erhält während 5 Tage tägl. 5 Pulver à 0,3 = 1,5 Napht pur. Naphthalinharn dunkelbraun. Indicanreaction gleich intensiv. Diarrhöen lassen nach.

3. Patient M., 18 Jahre. Darmtuberculose. Profuse Diarrhöen. Beträchtlicher Indicangehalt. Pat. erhält am ersten Tage 4 Pulver à 0,3 = 1,2 Napht. pur. Urin dunkelbraun, eiweissfrei. Am folg. Tage erhält Pat. 16 Pulver à 0,3 = 4,8 Napht. pur. Pat. zeigt Strangurie und hat Albumen im Harn. Indicanreaction dieselbe. Diarrhöen lassen nach.

4. Patient L., 53 Jahre. Chron. Darmkatarrh. Diarrhöen. Reichlicher Indicangehalt des Urines. Pat. erhält 7 Tage lang tägl. 6 Pulver à 0,3 = 1,8 Napht. pur. Harn dunkelbraun. Indicangehalt gleich gross. Diarrhöen lassen etwas nach.

[1]) *Senator* (Zschr. f. physiol. Chem., Bd. IV, 1880) fand bei Säuglingen geringen, oft verschwindenden Indicangehalt des Urines und erklärt dies daraus, weil unter gewöhnlichen Verhältnissen der Darminhalt der Säuglinge den Darmkanal schneller passirt, die Fäulniss also auch nicht so weit vorschreitet als in dem des Erwachsenen.

[2]) Berl. klin. Wochenschr., 1884, Nr. 42.

5. Patient B., 18 Jahre. Perityphlitis. Reichlicher Indicangehalt. Pat. erhält 5 Tage lang tägl. 4 Pulver à 0,3 = 1,2 Napht. pur. Urin dunkelbraun. Indicanausscheidung gleich stark.

6. Patient V., 47 Jahre. Carc. ventr. Diarrhöen. Sehr grosse Mengen Indigo im Harn. Pat. erhält während 6 Tagen tägl. 6 Pulver à 0,3 = 1,8 Napht. pur. Urin dunkelbraun. Indicanreaction stets gleich intensiv. Diarrhöen nicht verringert.

Es fand sich also in keinem Falle eine Verminderung der Indigoproduktion, und es scheint, dass das Naphtalin eine nur geringe fäulnisswidrige Wirkung im Darmkanal entfaltete.[1])

Ganz andere Verhältnisse, als wir sie bei den Erkrankungen des Dünndarmes beschrieben haben, finden wir bei denen des Dickdarmes.

Bei Dysenterie wurde von *Jaffe* keine Steigerung des Indigogehaltes im Urin beobachtet, ebensowenig in den meisten Fällen von Dickdarmkatarrh oder Durchfall in Folge von Kothanhäufung. Auch *Vries* beobachtete 6 Fälle von Dickdarmkatarrh, entstanden durch Reizung der Darmwand durch zurückgehaltene Kothmassen. In keinem Falle war eine Vermehrung des Indicans nachweisbar.

Entsprechend den Versuchen bei Hunden nach Unterbindung des Dickdarmes (s. pag. 13) fand *Jaffe*, sowie *Vries* u. A., in einer Reihe von Fällen, in denen Obstipation bis zu 14 Tagen beobachtet wurde, keine auffallende Vermehrung der Indicanausscheidung. Auch ich habe in 5 Fällen von 4—8tägiger Obstipation keine solche wahrnehmen können, und ich nehme daher mit *Jaffe* als Grund dafür an, dass die Bildung und Resorption von Indol schon im Dünndarm beendet ist, und dass deshalb die Erkrankungen und Stauungen im Dickdarm, sofern sich dieselben nicht über die *Bauhin*'sche Klappe nach oben erstrecken, ohne Einfluss auf die Indicanausscheidung sind.

Waren jedoch ausser den krankhaften Veränderungen im Dickdarm auch noch Complicationen von Seiten des Peritoneums und

[1]) Im Allgemeinen verursachte das Naphtalin ausser dem einen Falle von Strangurie und Albuminurie keine Beschwerden. Bei allen diesen Naphtalinharnen erhielt man durch Unterschichten mit rauchender Salpetersäure einen intensiven burgunderrothen Ring an der Begrenzungsstelle. Eine ähnliche Färbung entstand auf Zusatz von Eisenchlorid. Naphthalinharn behielt während 4 Wochen stets saure Reaction bei, trotzdem er in offenen Gefässen stand.

Dünndarms vorhanden, oder erstreckte sich die Stauung bis in den Dünndarm, so trat regelmässig eine Vermehrung des Indigo im Harne auf. (Indicanvermehrung bei Axendrehung der Flexura sigmoidea mit eitrig diffuser Peritonitis, von *Jaffe* mitgetheilt, s. pag. 14).

Ich fand ebenso wie *Senator* in 4 Fällen von Perityphlitis stets reichliche Indigoausscheidung. *Brieger* fand dieselbe bei dieser Krankheit nur gering.

Bei Peritonitis, sowohl bei acuter als chronischer, (11 Fälle von tuberculöser Peritonitis, 4 Fälle von acuter Peritonitis, in Folge von Darmperforation bei Typhus und von Ulcus ventr. und 1 Fall von Puerperalperitonitis) fand stets eine bedeutende Indigoausscheidung statt.

Die erhöhte Indigoproduktion bei Peritonitis verschiedenen Ursprungs, die schon von *Jaffe* beobachtet und zu deuten gesucht wurde, lässt sich wohl auf die gehemmte Peristaltik des Dünndarms, sowie auf Verwachsung und Verlöthung desselben zurückführen. Weitere Beobachtungen über die vermehrte Indicanausscheidung bei Peritonitis wurden mitgetheilt von *Senator, Brieger, Hennige* u. A.

Einen Einfluss des Fiebers auf die Indigoproduktion konnte ich nicht constatiren, weder bei solchen Krankheiten, welche wegen ihrer localen Erscheinungen, wie Typhus abdom., Peritonitis, Empyem etc., von vornherein mit einer Vermehrung der Indigoausscheidung einhergingen, noch bei solchen, welche wie Pneumonie (8), Scarlatina (6), Morbilli (5), Erysipel (5), Diphteritis (9), Rheumathismus artic. acut. (8 Fälle) u. s. w. unter geringer Indigobildung verliefen.

Die Angabe früherer Autoren (*Gubler* etc.), dass bei hochfieberhaften Krankheiten eine Vermehrung des Indicans statthabe, ist nicht richtig und wurde auch schon von *Jaffe*[1]) widerlegt. Allerdings habe ich in mehreren Fällen eine reichliche Indicanausscheidung beobachten können, aber immer waren dann Diarrhöen oder sonstige Symptome vorhanden oder hinzugetreten, welche auf eine gestörte Verdauung hinwiesen, die ja bei hohem Fieber durch unpassende Ernährung leicht hervorgerufen wird.[2])

[1]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, 1877, Bd. 70.

[2]) *Manassein* fand, dass der Magensaft fiebernder Thiere arm an Säure sei. („Chem. Beiträge zur Fieberlehre." 1872. Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, Bd. 55, p. 413.) *Leube* und *v. d. Velden* (Berl. klin. Wochenschr., 1877, Nr. 42) u. A. bestätigten an Kranken diese Beobachtung.

Es ist diese Thatsache, dass Fieber keinen Einfluss auf die Indicanausscheidung hat, um so mehr erwähnenswerth, da sie gegen die von *E. Salkowski* u. A. angegebene Lehre spricht, dass nämlich der Zerfall des Organeiweiss in den Geweben bei Inanition unter Abspaltung von Indol verlaufe. Bei hohem Fieber findet stets ein sehr bedeutender Verlust des Körpers an Organeiweiss statt, und zwar z. B. bei einer Pneumonie auf den Tag berechnet ein viel grösserer, als bei einer Krebscachexie. Es müsste nun nach der Theorie von *Salkowski* erwartet werden, dass das dabei gebildete Indol bei allen fieberhaften Krankheiten eine dem Zerfall an Körpereiweiss parallele Indigoausscheidung veranlasse, und es kann somit das Verhalten der Indigoausscheidung bei Pneumonie, Erysipel, Gelenkrheumatismus u. s. w. als eine der wichtigsten Gründe gegen die Ansicht *Salkowski*'s geltend gemacht werden.

Ich möchte hier erwähnen, dass bei den Erkrankungen des Dünn- und Dickdarmes, sowie des Peritoneums die Untersuchung der Indigoausscheidung von der grössten diagnostischen Bedeutung sein kann. So lässt sich durch dieselbe unterscheiden, ob Diarrhöe oder Darmverschluss im Dünn- oder Dickdarme seine Ursache hat; auch lassen sich wichtige Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose gewinnen, ob ein Ascites auf Peritonitis oder Lebercirrhose oder einer Herzerkrankung beruhe. Bei Lebercirrhose (6) fand *Hennige* nur geringe Mengen von Indican. Bei Lebercarcinom (2), bei welchem meist allerdings auch ein primäres Carcinom des Magens oder der Gallenblase vorhanden ist, beobachtete ich, sowie *Hennige*, *Senator* u. A. eine beträchtliche Steigerung der Indicanausscheidung.

Bei den Krankheiten der Circulationsorgane konnte ich mit Ausnahme einiger Fälle, bei welchen vorübergehend eine Zunahme zu constatiren war, niemals eine Abweichung von den bei Gesunden besprochenen Verhältnissen vorfinden; d. h. es fand sich entsprechend der meist nur wenig eiweisshaltigen Nahrung ziemlich constant eine nur geringe Indigoausscheidung. (Es kamen zur Beobachtung: Pericarditis (5), Hydropericard (2), Myocarditis (1), Endocarditis (7), Klappenerkrankungen des Herzens, Insufficienz und Stenose der verschiedenen Ostien (25), Verfettung des Herzens (1); Aneurysma der Aorta (2), Atherom der Aterien (3).)

Auch bei Nervenkrankheiten konnte dasselbe Verhalten constatirt werden, selbst wenn gastrische Krisen bestanden. (Ich habe folgende Fälle untersucht: Hemiplegie infolge von Embolie oder von Hämorrhagie (9), Hirntumor (2), Bulbärparalyse (1), Sklerose des Rücken-

markes (2), multiple insulare Sklerose (2), Tabes dorsalis (3), ferner Ischias (2), Chorea major (2), Chorea minor (3), Tetanus (2), Hysterie (5), Epilepsie (3), Lähmungen des Facialis (3), Lähmungen des Thoracicus longus (2).

Es muss hier erwähnt werden, dass ältere Autoren [1]) bei Rückenmarkserkrankungen eine Vermehrung des Indigo fanden, und dass *Hennige* die ganze pathol. Indigoausscheidung von Reizungszuständen der Unterleibsnerven aus zu erklären versucht.

Eine Bleilähmung verlief gleichfalls mit geringer Indigoausscheidung, dagegen war in einem anderen Falle von Bleiintoxication, wo Bleikolik vorhanden war, die Indicanmenge des Harnes beträchtlich gesteigert.

Bei amyloider Entartung der Nieren (4), bei acuter und chronischer Nephritis (7) konnte ich ebenso wie *Senator* keine Zunahme des Indigo im Harn constatiren [2]).

Ebensowenig bei Granularatrophie der Nieren (7), bei welcher Krankheit *Senator* in 4 Fällen eine stärkere Indigoausscheidung vorfand.

Bei Morbus Addisonii fand zuerst *Rosenstirn* [3]) im Jahre 1872 vermehrte Indigoausscheidung, und es wurde dieselbe von *Juquet*, *Nothnagel* und *Hennige* bestätigt. Auch *Senator* fand in 2 Fällen von Addison'scher Krankheit gleichfalls bedeutenden Indigogehalt im Urin, jedoch war in diesen Fällen ausserdem noch multiple Lymphombildung vorhanden, die *Senator* stets auch in anderen Fällen von sehr reichlicher Indigoausscheidung begleitet sah. Ich habe in 4 Fällen von Morbus Addisonii keinen bedeutenderen Indigogehalt im Harn nachweisen können, und es scheint nicht sowohl die Erkrankung der Nieren oder Nebennieren, als anderer mitergriffener Organe die beobachtete Indigovermehrung bei den verschiedenen Nierenleiden zu bedingen.

Die Ausscheidung von Indigoblau (nicht Indican), die von verschiedenen Autoren gerade vorzüglich bei Nierenkrankheiten beobachtet wurde, konnte ich in keinem der erwähnten Fälle wahrnehmen. Es wurde das Auftreten eines blauen Farbestoffes schon von *Heller* (s. pag. 5) und von *Virchow* (s. pag. 6) beobachtet.

[1]) *Kletzinsky*, Wiener med. Wochenschr., 1859, Nr. 27.

[2]) Früher wurde auch bei Nierenleiden Vermehrung des Indican angenommen, s. *Kletzinsky*, ibidem.

[3]) Arch. f. pathol. Anat. v. *Virchow*, 1872, p. 27.

Sicherer (s. pag. 156) will die freiwillige Ausscheidung des Indigoblau stets bei der Brightischen Krankheit wahrgenommen haben. Auch *Benecke* [1]) sah in einem Falle von Morbus Brightii blau gefärbten Urin. *Senator* beobachtete die spontane Ausscheidung von Indigoblau bei Granularatrophie der Niere. [2])

Von *Ord* [3]) wurde in einem Falle von Nierensarkom das Auftreten von Indigo in einem Nierensteine beobachtet. Dieser vielfach erwähnte Fall ist durchaus nicht einzig in seiner Art, denn schon früher wurden von *Heller* [4]) 2 Fälle von Blasensteinen mitgetheilt, aus welchen er Urrhodin und Uroglaucin darstellen konnte.

Ferner hatte ich häufig Gelegenheit, Urinuntersuchungen bei Patienten mit allgemeinen Ernährungsstörungen anzustellen, und ich konnte mich überzeugen, dass selbst sehr grosse Cachexie bei Leukämie, Chlorose etc. mit geringer Indigoausscheidung verliefen. Ausnahmen machten nur die Fälle, bei welchen zugleich Verdauungsstörungen, Diarrhöen und sonstige dyspeptische Erscheinungen vorhanden waren.

Dies war der Fall bei 2 Patienten mit Chlorose, wo Darmkatarrhe zugleich vorhanden waren, ausserdem in 1 Falle von Anämie mit Diarrhöen, in 1 Falle von Morb. mac. Werlhofii mit blutigen Stühlen, bei 1 Falle von Leukämie und 2 Fällen von Rhachitis mit Diarrhöen. Eine geringe Indigoausscheidung fand sich dagegen in allen anderen Fällen: Chlorose (15), Scorbut (1), Malignes Lymphom (1), Scrofulosis (5), Rhachitis (6).

Senator fand starke Vermehrung bei multiplen Lymphomen und Lymphosarkomen der Bauchhöhle, bei Kindern mit multiplen Drüsenanschwellungen; dagegen bei Chlorose, Leukämie etc. meist nur geringere. Ebenso fand *Hennige* geringen Indicangehalt in 6 Fällen von Chlorose, 2 Fällen von Morb. mac. Werlhofii; hochgradige Vermehrung in 1 Falle von progressiver perniciöser Anämie. *Brieger* sah gleichfalls bei perni-

---

[1]) „Pathologie des Stoffwechsels", p. 189.

[2]) Auch bei anderen Krankheiten wurde die spontane Ausscheidung des Indigoblau, das durch Zersetzung in längere Zeit stehendem Urin abgeschieden werden kann, beobachtet, so von *Prout* (Pathologie d. Stoffwechsels, p. 188), bei Nervenkrankheiten. *Semmola* (*Canstatt*'s Jahresber., 1846, Bd. II, p. 51) hatte Gelegenheit, ein blaues Sediment im Urin eines an Rheumatismus Leidenden zu beobachten.

[3]) Berl. klin. Wochenschr., 1878, p. 365.

[4]) *Heller*'s Archiv l. c.

ciöser Anämie viel Indigo im Urin, ebenso eine Steigerung desselben bei Scorbut mit blutigen Diarrhöen, dagegen keine oder nur geringe Indicanausscheidung in anderen Fällen von Scorbut, bei Chlorose und bei acuter Anämie.

Bei Carcinoma uteri habe ich in 3 beobachteten Fällen stets eine bedeutende Indicanausscheidung wahrgenommen. In einem dieser Fälle, der zur Section gelangte, zeigten sich auch die Nachbarorgane (Darm, Peritoneum etc.) inficirt, bei den 2 anderen Fällen war dies Verhalten gleichfalls, wenn auch in geringerem Grade, aus den klinischen Erscheinungen anzunehmen. Eine grosse Ovariencyste verursachte keine stärkere Indigoausscheidung.

Die Erkrankungen der Respirationsorgane zeigten sich auch zum grössten Theile ohne Einfluss auf die Indicanausscheidung. Es war dieselbe gering in folgenden Fällen: Pleuritis (6), Bronchiectasie (3), Bronchitis acuta und chronica (8), Emphysem (3), Pneumonie (8), Phthisis (15). Waren bei den Phthisikern auch noch Diarrhöen vorhanden, so war die Indicanausscheidung vermehrt (siehe pag. 27 Darmtuberculose). Dagegen fand ich sehr bedeutende Mengen von Indican bei 3 Fällen von Bronchitis putrida, sowie bei 3 Fällen von Pleuritis purulenta, bei welchen die Punktion eine übelriechende Beschaffenheit des Eiters ergab, bei einem der letzteren Fälle ergab sich in dem entleerten Eiter deutliche Indolreaction. Ferner constatirte ich im Harn einer Patientin mit Pyopneumothorax, der durch die Lunge perforirt war, einen ganz enormen Indicangehalt. In den expectorirten stinkenden Massen konnte Herr Dr. *Müller* Indol nachweisen. Bei einer Patientin mit Pleuritis putrida, welche sehr viel eitriges Sputum expectorirte, war eine sehr geringe Indigoausscheidung vorhanden. *Brieger*[1]) hat in verjauchtem Eiter Indol, Phenol etc. nachweisen können; später[2]) constatirte er das Auftreten von dem dem Indol sehr nahestehenden Skatol in putriden Eitermassen, wie sie von Bronchiectatikern und Personen mit destructiven Lungenprocessen ausgeworfen wurden.

Nach neueren Untersuchungen[3]) gelangte er zu dem Schlusse, dass bei allen localen Krankheiten, die mit Eiterungen einhergehen

[1]) Journ. f. prakt. Chem., N. F., Bd. 17, p. 124.

[2]) Zschr. f. klin. Med., Bd. 3, p. 465.

[3]) Zschr. f. physiol. Chem., Bd. V, 1881, p. 366.

(Pleuritis putrida, Bronchitis putrida, Gangräna pulmonum etc.), eine Steigerung der aromatischen Fäulnissprodukte im Harn erscheine.[1])

Fasse ich nun meine Untersuchungen am Menschen zusammen, so ergibt sich:

Beim Gesunden fand ich sehr wechselnde Indicanmengen. Bei reichlicher Fleischnahrung (5 Versuche) stieg dieselbe zu sehr bedeutender Höhe an; bei reichlichem Genuss von Eiern (2 Versuche) war die Indigoausscheidung nicht sehr hochgradig.

Ausschliessliche Nahrung mit Pflanzeneiweiss (2 Versuche), sowie in noch höherem Grade eiweiss- und stickstoffarme Kost brachten dieselbe zum Verschwinden (2 Versuche).

Darreichung von Opium bewirkte keine beträchtliche Steigerung der Indigoproduktion (2 Versuche).

Nach Abführmitteln (3 Versuche) erfolgte eine Verminderung.

Eine sehr bedeutende Indicanausscheidung fand ich bei Ileus, Magen- und Lebercarcinom, Uteruscarcinom, sowie in den meisten Fällen von Typhus abd., Darmtuberculose und Peritonitis acuta und chronica, ferner bei putriden Eiterungen der Pleurahöhle.

Gesteigerte Indigoproduktion konnte constatirt werden bei Ulc. ventric., Magen- und Darmkatarrhen, Perityphlitis, Bronchitis putrida, Bleikolik und bei den anderen mit Verdauungsstörungen einhergehenden Erkrankungen.

Gering, jedoch wie beim gesunden Menschen innerhalb gewisser Grenzen wechselnd, zeigte sich die Indicanausscheidung bei:

Nervenkrankheiten, Krankheiten der Circulationsorgane, sowie der Respirationsorgane mit Ausnahme der oben erwähnten, bei Nierenkrankheiten, acuten Infektionskrankheiten mit Ausnahme des Abdominaltyphus.

---

[1]) *Hennige* will eine stärkere Indigoausscheidung auch bei mehreren chron. Eiterungen (Oberschenkel-Phlegmonen, fungösen Kniegelenkentzündungen, Fusswurzelcaries) wahrgenommen haben.

Versuchen wir nun diese Resultate unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen, so lassen sich folgende Sätze aufstellen:

Eine gesteigerte Indicanausscheidung im Harn kann stets auf eine vermehrte Bildung von Indol im Körper zurückgeführt werden. Dieselbe kann bedingt sein durch jauchige Zersetzungen von Eiter oder von Gewebsbestandtheilen innerhalb des Körpers (Empyem, Bronchitis putrida, Uteruscarcinom etc.). Die Hauptquelle des Indols haben wir jedoch in den Fäulnissvorgängen, welche innerhalb des Darmcanals verlaufen, zu suchen. Damit es nun hierbei zu einer vermehrten Indigoausscheidung kommt, sind folgende 3 Bedingungen nöthig:

1. Muss genügend eiweisshaltiges Material im Darmcanal vorhanden sein. Desshalb findet sich eine Vermehrung bei Fleischnahrung, eine Verminderung bei N armer Kost.

2. Muss das Eiweiss im Darmcanal der Fäulniss in höherem Grade unterliegen als in der Norm. Daher finden wir reichlichen Gehalt an Indigo bei allen Störungen der Verdauung, bei Krankheiten, welche wie Cholera, Typhus etc. mit einer hochgradigen Zersetzung des Darminhaltes einhergehen.

3. Muss das gebildete Indol in genügender Menge resorbirt werden. Demgemäss fand ich eine Verminderung bei Gaben von Abführmitteln, eine Vermehrung der Indicanausscheidung bei Ileus, adhaesiver Peritonitis.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrath *Gerhardt* sage ich für die Erlaubniss, diese Arbeit im Laboratorium der med. Klinik auszuführen, sowie für die Ueberlassung des Krankenmaterials meinen ergebensten Dank; ferneren Dank Herrn Assistenzarzt Dr. *Fr. Müller* für die Anregung und Unterstützung, die er mir bei dieser Arbeit zu Theil werden liess.

Berichtigung:

Seite 19, Zeile 3 von oben soll es heissen pag. 9 statt pag. 159.
„ 22, „ 12 „ „ „ „ „ „ 10 „ „ 160.
„ 26, „ 16 „ unten „ „ „ „ 14 „ „ 164.